



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

3964

BUENOS AIRES, 09 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004404-16-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la presentación kit multiempaque denominada ATACAND DUO compuesto por la Especialidad Medicinal denominada ATACAND / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg – 8 mg, aprobada por Certificado N° 46.639 y la Especialidad Medicinal denominada PLENDIL / FELODIPINA, Forma Farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, FELODIPINA 2,5 mg – 5 mg, aprobada por Certificado N° 39.881.

MP

7



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

8964

DISPOSICIÓN N°

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 241 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la presentación kit

UP
S
A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8964

multiempaque denominada ATACAND DUO compuesto por la Especialidad Medicinal denominada ATACAND / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg – 8 mg, aprobada por Certificado N° 46.639 y la Especialidad Medicinal denominada PLÉNDIL / FELODIPINA, Forma Farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, FELODIPINA 2,5 mg – 5 mg, aprobada por Certificado N° 39.881, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 20 a 79, para los prospectos, de fojas 98 a 133, para los rótulos y de fojas 80 a 97, para la información para el paciente.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo de la Disposición ANMAT N° 4928/09 los rótulos por las fojas 98, 101, 102, 107, 110, 111, 116, 119, 120, 125, 128, 129, los prospectos autorizados por las fojas 20 a 39, la información para el paciente por las fojas 80 a 85, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.639 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

VP
S
1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8964

ARTICULO 4 °.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.881 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 5°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004404-16-5

DISPOSICION N°

8964

jfs


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8964**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.639 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ATACAND DUO, compuesto por ATACAND / CANDESARTAN CILEXETIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg - 8 mg, aprobada por Certificado N° 46.639 y la Especialidad Medicinal denominada PLENDIL / FELODIPINA, Forma Farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, FELODIPINA 2,5 mg - 5 mg.-

Disposición Autorizante del Multiempaquete N° 4928/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010296-09-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, Rótulos, Información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6144/12.	Prospectos de fs. 20 a 79, corresponde desglosar de fs. 20 a 39. Rótulos de fs. 98 a 133,



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

		corresponde desglosar de fs. 98, 101, 102, 107, 110, 111, 116, 119, 120, 125, 128, 129. Información para el paciente de fs. 80 a 97, corresponde desglosar de fs. 80 a 85.-
--	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.639 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **09 AGO. 2016**.....

Expediente N° 1-0047-0000-004404-16-5

DISPOSICIÓN N° **8964**

jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

8964

ATACAND® DUO

09 AGO. 2016

ATACAND® / PLENDIL®

CANDESARTAN CILEXETIL 8 mg / FELODIPINA 2,5 mg
CANDESARTAN CILEXETIL 8 mg / FELODIPINA 5 mg
CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg / FELODIPINA 2,5 mg
CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg / FELODIPINA 5 mg

Comprimidos / Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

ATACAND® DUO 8 mg / 2,5 mg

Cada comprimido de ATACAND® 8 mg contiene: Candesartan cilexetil: 8 mg. Excipientes: carboximetilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro rojo; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

Cada comprimido de liberación prolongada de PLENDIL® 2,5 mg contiene: Felodipina 2,5 mg. Excipientes: Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, Hidroxipropilcelulosa, Galato de propilo, Hidroxipropilmetilcelulosa 50 cps, Hidroxipropilmetilcelulosa 10000 cps, Silicato de aluminio, Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearil fumarato de sodio, Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Cera de carnauba c.s.

ATACAND® DUO 8 mg / 5 mg

Cada comprimido de ATACAND® 8 mg contiene: Candesartán cilexetil 8 mg; Excipientes: carboximetilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro rojo; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

Cada comprimido de liberación prolongada de PLENDIL® 5 mg contiene: Felodipina 5 mg. Excipientes: Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, Hidroxipropilcelulosa, Galato de propilo, Hidroxipropilmetilcelulosa 50 cps, Hidroxipropilmetilcelulosa 10000 cps, Silicato de aluminio, Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearil fumarato de sodio, Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo, Cera de carnauba c.s.

ATACAND® DUO 16 mg / 2,5 mg

Cada comprimido de ATACAND® 16 mg contiene: Candesartán cilexetil 16 mg; Excipientes: carboximetilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro rojo; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

Cada comprimido de liberación prolongada de PLENDIL® 2,5 mg contiene: Felodipina 2,5 mg. Excipientes: Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, Hidroxipropilcelulosa, Galato de propilo, Hidroxipropilmetilcelulosa 50 cps, Hidroxipropilmetilcelulosa 10000 cps, Silicato de aluminio, Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearil fumarato de sodio, Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Cera de carnauba c.s.

ATACAND® DUO 16 mg / 5 mg

Cada comprimido de **ATACAND® 16 mg** contiene: Candesartán cilexetil 16 mg; Excipientes: carboximetilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro rojo; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

Cada comprimido de liberación prolongada de **PLENDIL® 5 mg** contiene: Felodipina 5 mg. Excipientes: Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, Hidroxipropilcelulosa, Galato de propilo, Hidroxipropilmetilcelulosa 50 cps, Hidroxipropilmetilcelulosa 10000 cps, Silicato de aluminio, Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearil fumarato de sodio, Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo, Cera de carnauba c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Candesartan Cilexetil: Código ATC: C09C A06

Grupo farmacoterapéutico: Antagonista de la Angiotensina II

Felodipina:

Código ATC: C08C A02

Grupo farmacoterapéutico: Antagonista de calcio.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

ATACAND® DUO está indicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con candesartan cilexetil o felodipina, utilizados en monoterapia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Candesartan Cilexetil

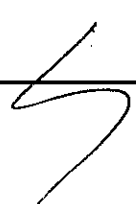
Mecanismo de acción

La angiotensina II es la hormona vasoactiva principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña un papel significativo en la fisiopatología de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y otras alteraciones cardiovasculares. Tiene también un rol importante en la patogénesis de la lesión e hipertrofia orgánica. Los principales efectos fisiológicos de la angiotensina II, tales como vasoconstricción, estimulación de la aldosterona, regulación de la homeostasis de la sal y del agua y la estimulación del crecimiento de la célula, son mediados vía el receptor tipo 1 (AT₁).

Efectos farmacodinámicos

Candesartan cilexetil es una pro-droga adecuada para uso oral. Se convierte rápidamente en la sustancia activa, candesartan, por hidrólisis del éster durante la absorción en el tracto gastrointestinal. Candesartan es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, selectivo para los receptores (AT₁), con fuerte afinidad y una disociación lenta del receptor. No tiene actividad agonista.

Candesartan no inhibe la ECA (enzima convertidora de la angiotensina), que convierte la angiotensina I a angiotensina II y degrada la bradiquinina. No tiene efecto sobre la ECA ni potencia a la bradiquinina o a la sustancia P. En estudios clínicos controlados que compararon **ATACAND®** con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos fue menor en pacientes que recibieron **ATACAND®**. Candesartan no se une ni bloquea a otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular. El antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT₁) da como resultado un aumento en plasma, en relación con la dosis, de los niveles de renina, de los niveles de angiotensina I y angiotensina II, y una disminución de la concentración de aldosterona.



Eficacia y seguridad clínicas

Hipertensión

En hipertensión **ATACAND**[®] causa una reducción prolongada, de la presión arterial, dependiente de la dosis. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica, sin aumento reflejo de la frecuencia cardiaca. No se han observado signos de hipotensión seria o exagerada por administración de la primera dosis o efecto de rebote después de la suspensión del tratamiento.

Después de la administración de una dosis única de **ATACAND**[®], el comienzo del efecto antihipertensivo generalmente se produce dentro de las dos horas. Con tratamiento continuo, la reducción máxima de la presión sanguínea con cualquiera de las dosis, se alcanza generalmente dentro de las cuatro semanas y se mantiene durante el tratamiento prolongado. De acuerdo con un meta análisis, el efecto adicional promedio de un incremento de la dosis de 16 mg a 32 mg una vez al día fue pequeño. Si se tiene en cuenta la variabilidad entre los individuos, en algunos pacientes podría esperarse un efecto superior al promedio. Una dosis diaria de **ATACAND**[®] produce una reducción de la presión sanguínea efectiva y suave durante 24 horas con una pequeña diferencia entre los efectos máximos y mínimos durante el intervalo de dosis. Se ha comparado el efecto antihipertensivo y la tolerabilidad de candesartan y losartán en dos estudios aleatorizados, doble ciego, en un total de 1.268 pacientes con hipertensión leve a moderada. La reducción mínima de la presión arterial (sistólica/diastólica) fue de 13,1/10,5 mmHg con candesartan cilexetilo 32 mg una vez al día y de 10,0/8,7 mmHg con losartán potásico 100 mg una vez al día (diferencia en la reducción de la presión arterial 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$). Cuando el candesartan cilexetilo se utiliza junto con hidroclorotiazida, la reducción en la presión sanguínea es aditiva. También se observa un incremento del efecto antihipertensivo cuando el candesartan cilexetilo se combina con amlodipino o felodipino.

Los productos medicinales que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen un efecto antihipertensivo menos acentuado en pacientes de raza negra (generalmente una población con bajos niveles de renina) que en los pacientes de otras razas. Este es también el caso para candesartan. En un ensayo clínico abierto en 5.156 pacientes con hipertensión diastólica, la reducción de la presión arterial durante el tratamiento con candesartan fue significativamente menor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas (14,4/10,3 mmHg frente a 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

ATACAND[®] aumenta el flujo sanguíneo renal y no tiene efecto ni aumenta la tasa de filtración glomerular mientras que disminuye la resistencia vascular renal y la fracción de filtración. En un estudio clínico de 3 meses de duración llevado a cabo en pacientes hipertensos con diabetes mellitus de tipo 2 y microalbuminuria, el tratamiento antihipertensivo con **ATACAND**[®] redujo la excreción urinaria de albúmina (relación albúmina/creatinina, media 30% intervalo de confianza del 95% 15-42%). Actualmente, no existen datos sobre el efecto de **ATACAND**[®] en la progresión a la nefropatía diabética.

Se evaluaron los efectos de 8-16 mg de candesartan cilexetil (dosis media de 12 mg), una vez al día, sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en un estudio clínico randomizado que incluyó 4.937 pacientes geriátricos (70-89 años; 21 % de los cuales tenía 80 años o más) con hipertensión leve a moderada seguidos durante una media de 3,7 años (Estudio de Función Cognitiva y Pronóstico en Ancianos [Study on Cognition and Prognosis in the Elderly]). Los pacientes recibieron candesartan o placebo con otro tratamiento antihipertensivo agregado según fuera necesario. La presión arterial se redujo de 166/90 a 145/80 mmHg en el grupo tratado con candesartan, y de 167/90 a 149/82 mmHg en el grupo de control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el criterio de valoración primario, eventos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular no fatal e infarto de miocardio no fatal). Se produjeron 26,7 eventos cada

1000 pacientes-años en el grupo tratado con candesartan vs. 30,0 eventos cada 1000 pacientes-años en el grupo control (riesgo relativo 0,89; IC 95% 0,75 a 1,06, $p=0,19$).

Insuficiencia Cardíaca

Dos grandes ensayos, aleatorizados y controlados (ONTARGET [onGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropaty in Diabetes]) han examinado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA y un bloqueante de los receptores de la angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus del tipo 2 acompañados por indicios de daño orgánico. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no han demostrado ningún efecto beneficioso significativo en los resultados renales y/o cardiovasculares y en la mortalidad, mientras que se observó un mayor riesgo de hipercalcemia, lesión renal aguda y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son importantes para otros inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

Por lo tanto, en pacientes con nefropatía diabética no se deben utilizar concomitantemente inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para estudiar el beneficio de la adición de aliskiren a una terapia estándar de un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio finalizó antes de lo previsto debido a un mayor riesgo de padecer resultados adversos. Muerte cardiovascular y accidente cerebrovascular fueron más frecuentes en el grupo tratado con aliskiren que en el grupo placebo, y los eventos adversos y eventos adversos graves de interés (hipercalcemia, hipotensión y disfunción renal) fueron reportados con más frecuencia en el grupo tratado con aliskiren que en el grupo placebo.

Población pediátrica – Hipertensión

Los efectos antihipertensivos de candesartán fueron evaluados en niños hipertensos de 1 a <6 años de edad y de 6 a <17 años de edad en dos estudios aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, con rango de dosis, de 4 semanas de duración.

En niños de 1 a <6 años de edad, 93 pacientes, 74% de los cuales tenían nefropatías, fueron aleatorizados para recibir una dosis oral de 0,05, 0,20 o 0,40 mg/kg de suspensión de candesartán cilexetil, una vez al día. El método primario de análisis fue la pendiente del cambio en la presión arterial sistólica (PAS) como una función de la dosis. La PAS y la presión arterial diastólica (PAD) disminuyeron 6,0/5,2 a 12,0/11,1 mmHg desde el nivel basal en las tres dosis de candesartán cilexetil. Sin embargo, al no haber grupo placebo, la magnitud verdadera del efecto de la presión arterial continúa siendo incierta lo cual hace que se dificulte una evaluación concluyente de la relación riesgo-beneficio en este grupo etario.

En niños de 6 a <17 años de edad, se aleatorizaron 240 pacientes para recibir placebo o dosis bajas, medias o altas de candesartán cilexetil en una proporción 1:2:2:2. En el caso de los niños que pesaban < 50 kg, la dosis de candesartán cilexetil eran de 2, 8 o 16 mg una vez al día. En el caso de los niños que pesaban > 50 kg, las dosis de candesartán cilexetil eran de 4, 16 o 32 mg una vez al día. Candesartán en dosis agrupadas, redujo la SiPAS en 10,2 mmHg ($P<0,0001$) y la SiPAD ($P=0,0029$) en 6,6 mmHg, respecto del nivel basal. En el grupo placebo, también hubo una reducción de 3,7 mmHg en la SiPAS ($p=0,0074$) y 1,80 mmHg para la SiPAD ($p=0,0992$) respecto del nivel basal. A pesar del gran efecto del placebo, todas las dosis individuales de candesartán (y todas las dosis agrupadas) fueron significativamente superiores al placebo. La respuesta máxima en la reducción de la presión



8964

arterial en niños por debajo y por encima de los 50 kg se alcanzó con las dosis de 8 mg y 16 mg, respectivamente, y el efecto llegó a una meseta después de ese punto. De los pacientes enrolados, el 47% eran de raza negra y el 29% eran mujeres; el promedio de edad +/- SD era de 12,9 +/- 2,6 años. En los niños de 6 a < 17 años hubo una tendencia a un efecto menor en la presión arterial en pacientes de raza negra en comparación con los de otras razas.

Insuficiencia Cardíaca

El tratamiento con candesartan cilexetil reduce la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mejora los síntomas en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, como se demostró en el programa Candesartan en la Insuficiencia Cardíaca – Evaluación de la Reducción de la Mortalidad y Morbilidad (CHARM).

Este programa de estudio multinacional, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) con NYHA funcional clase II a IV consistió en tres estudios separados: CHARM-Alternative (Alternativo) (n = 2.028) en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≤ 40%, no tratados con un inhibidor de la ECA por intolerancia (principalmente debido a tos, 72%), CHARM-Added (Agregado) (n = 2.548) en pacientes con FEVI ≤ 40% y tratados con un inhibidor de la ECA y CHARM-Preserved (Preservado) (n = 3.023) en pacientes con FEVI > 40%. Los pacientes con tratamiento óptimo de su ICC en la evaluación basal se asignaron aleatoriamente para recibir placebo o candesartan cilexetil (titulado desde 4 u 8 mg una vez por día hasta 32 mg una vez por día, o la dosis máxima tolerada, dosis media 24 mg) y se controlaron durante un promedio de 37,7 meses. Al cabo de 6 meses de tratamiento, 63% de los pacientes que aún tomaban candesartan cilexetil (89%) habían alcanzado la dosis objetivo de 32 mg.

En el estudio CHARM-Alternative, el criterio de valoración compuesto de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente con candesartan cuando se comparó con el placebo (índice de riesgo [IR] 0,77, IC 95% 0,67-0,89, p<0,001). Esto corresponde a una disminución del riesgo relativo de 23 %. El 33,0% (IC 95%: 30,1 a 36,0) de los pacientes tratados con candesartan y el 40,0% de los pacientes tratados con placebo (IC 95%: 37,0 a 43,1) experimentaron esta variable, diferencia absoluta 7,0% (IC 95%: 11,2 a 2,8). Catorce pacientes requirieron tratamiento durante todo el estudio para prevenir una muerte por un evento cardiovascular o una hospitalización para tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El criterio de valoración compuesto de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por ICC también se redujo significativamente con candesartan (IR 0,80, IC 95% 0,70-0,92, p=0,001). De los pacientes que recibían candesartán y de los pacientes que recibían placebo, el 36,6% (IC del 95%: 33,7 a 39,7) y el 42,7% (IC del 95%: 39,6 a 45,8), respectivamente, presentaron este criterio de valoración, diferencia absoluta de 6,0% (IC del 95%: 10,3 a 1,8). Tanto el componente de mortalidad como el de morbilidad (hospitalización por ICC) de los criterios de valoración compuestos contribuyeron a los efectos favorables del candesartan. El tratamiento con candesartan cilexetil produjo una mejoría en la clase funcional de la NYHA (p=0,008).

En el estudio CHARM-Added, el criterio de valoración compuesto de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC se redujo significativamente con candesartan en comparación con el placebo (IR 0,85, IC 95% 0,75-0,96, p=0,011). Esto corresponde a una reducción del riesgo relativo de 15%. El 37,9% (IC 95%: 35,2 a 40,6) de los pacientes tratados con candesartan y el 42,3% de los pacientes tratados con placebo (IC 95%: 39,6 a 45,1) experimentaron esta variable, diferencia absoluta 4,4% (IC 95%: 8,2 a 0,6). Fue necesario tratar a 23 pacientes durante todo el estudio para prevenir una muerte por un evento cardiovascular o una hospitalización para tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El criterio de valoración compuesto de mortalidad por todas las causas o primera hospitalización por ICC también se redujo significativamente con candesartan (FC 0,87,

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODEKADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

IC95% 0,78-0,98, $p=0,021$). El 42,2% (IC 95%: 39,5 a 45,0) de los pacientes tratados con candesartan y el 46,1% de los pacientes tratados con placebo (IC 95%: 43,4 a 48,9) experimentaron esta variable, diferencia absoluta 3,9% (IC 95%: 7,8 a 0,1). Tanto el componente de mortalidad como el de morbilidad de estos criterios de valoración compuestos contribuyeron a los efectos favorables de candesartan. El tratamiento con candesartan cilexetil produjo una mejoría en la clase funcional de la NYHA ($p=0,020$).

En el estudio CHARM-Preserved no se logró una reducción estadísticamente significativa en el criterio de valoración compuesto de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por ICC (IR 0,89, IC 95% 0,77-1,03, $p=0,118$).

La mortalidad por todas las causas no fue estadísticamente significativa cuando se examinó de manera separada en cada uno de los tres estudios CHARM. No obstante, la mortalidad por todas las causas también se evaluó en poblaciones agrupadas, CHARM-Alternative y CHARM-Added (IR 0,88, IC 95% 0,79-0,98, $p=0,018$) y de los tres estudios (IR 0,91, IC 95% 0,83-1,00, $p=0,055$).

Los efectos beneficiosos de candesartan fueron constantes independientemente de la edad, el sexo y la medicación concomitante. Candesartan también fue efectivo en pacientes que tomaban betabloqueantes e inhibidores de la ECA simultáneamente, y el beneficio se observó independientemente de la administración o no de inhibidores de la ECA en las dosis objetivo recomendadas por los lineamientos terapéuticos.

En pacientes con ICC y depresión de la función sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FEVI $\leq 40\%$), candesartan disminuye la resistencia vascular sistémica y la presión de enclavamiento capilar pulmonar, aumenta la actividad plasmática de renina y la concentración de angiotensina II y disminuye los niveles de aldosterona.

Felodipina:

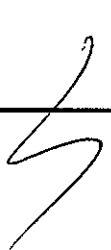
Felodipina es un antagonista del calcio altamente selectivo que baja la presión sanguínea por disminución de la resistencia vascular sistémica. Debido al alto grado de selectividad por el músculo liso de las arteriolas, felodipina en dosis terapéuticas no tiene efecto directo sobre la contractilidad cardíaca o la conducción. Debido a que no tiene efecto sobre el músculo liso venoso o control vasomotor adrenérgico, felodipina no está asociada con hipotensión ortostática.

Felodipina posee un efecto natriurético/diurético leve y por lo tanto no se produce retención de líquido.

Felodipina es efectiva en todos los grados de hipertensión. Se puede usar como monoterapia o en combinación con otras drogas antihipertensivas, por ejemplo bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos, diuréticos o inhibidores de la ECA para aumentar el efecto antihipertensivo. Felodipina reduce la presión sanguínea sistólica y diastólica y puede ser usada en hipertensión sistólica aislada. Felodipina mantiene su efecto antihipertensivo durante la terapia con drogas anti-inflamatorias no esteroideas (AINEs).

Felodipina tiene efectos antianginosos y anti-isquémicos debido a un mejor balance oferta/demanda de oxígeno miocárdico dado que la dilatación de las arterias y arteriolas epicárdicas que produce felodipina, disminuye la resistencia vascular coronaria y aumenta el flujo sanguíneo coronario y la provisión de oxígeno al miocardio. La droga contrarresta efectivamente el vasoespasmo coronario. La reducción de la presión sanguínea sistémica causada por felodipina disminuye la postcarga ventricular izquierda y la demanda de oxígeno miocárdica.

Felodipina mejora la tolerancia al ejercicio y disminuye los ataques anginosos en pacientes con angina estable inducida por esfuerzo. Felodipina reduce la isquemia miocárdica tanto sintomática como silente en pacientes con angina vasoespástica. La droga puede ser usada



como monoterapia o en combinación con bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos en pacientes con angina de pecho estable.

Felodipina es efectiva y bien tolerada en pacientes adultos independientemente de la edad y raza y también en presencia de enfermedades concomitantes tales como insuficiencia cardíaca congestiva, asma y otras enfermedades pulmonares obstructivas, función renal deteriorada, diabetes mellitus, gota, hiperlipidemia, enfermedad de Raynaud y en transplantados renales. Felodipina no tiene efecto sobre los niveles de glucosa sanguínea o sobre el perfil lipídico.

Sitio y mecanismo de acción

El carácter farmacodinámico predominante de felodipina es su pronunciada selectividad vascular vs. la miocárdica. El músculo liso miogénicamente activo de los vasos arteriales de resistencia es particularmente sensible a la felodipina. La droga inhibe la actividad eléctrica y contráctil de la célula muscular lisa vascular mediante un efecto sobre los canales calcio de las membranas de la célula.

Efectos hemodinámicos

El efecto hemodinámico primario de felodipina es una reducción de la resistencia total vascular periférica que origina una disminución de la presión sanguínea. Estos efectos dependen de la dosis. Generalmente, se hace evidente una reducción de la presión sanguínea dos horas después de la primera dosis oral y dura por lo menos 24 horas y la relación valle/pico es generalmente mayor a 50%. Las concentraciones plasmáticas de felodipina están perfectamente correlacionadas con la disminución de la resistencia periférica total y la presión sanguínea.

Efectos cardíacos

Felodipina en dosis terapéuticas no afecta la contractilidad cardíaca ni la conducción aurículoventricular o período refractario. En pacientes con insuficiencia cardíaca, felodipina afecta favorablemente la función ventricular izquierda, como se evaluó por la fracción expulsada o volumen minuto y no causa activación neurohormonal. Sin embargo felodipina no parece afectar la sobrevida. En pacientes con hipertensión o angina de pecho, **PLENDIL®** puede ser usado también en caso de deterioro de la función ventricular izquierda.

El tratamiento antihipertensivo con felodipina está asociado con una regresión significativa de hipertrofia ventricular izquierda pre-existente.

Efectos renales

Felodipina tiene un efecto natriurético y diurético debido a la disminución de la reabsorción tubular del sodio filtrado. Esto contrarresta la retención de la sal y agua observada con otros vasodilatadores. Felodipina no afecta la excreción diaria de potasio, disminuye la resistencia vascular renal y no modifica la velocidad de filtración glomerular. En pacientes con función renal deteriorada, puede incrementar la velocidad de filtración glomerular. No influye en la excreción de albúmina urinaria.

En los transplantados renales tratados con ciclosporina, felodipina reduce la presión sanguínea y mejora el flujo sanguíneo renal como la filtración glomerular. La felodipina puede también mejorar tempranamente la función renal del transplantado.

Mortalidad y datos de morbilidad

En el estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment – Tratamiento óptimo de la hipertensión) se analizó el efecto en los principales eventos cardiovasculares (por ej. infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular) en relación con niveles de presión sanguínea diastólica (PSD) ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg, ≤ 80 mmHg y presión sanguínea alcanzada, usando felodipina como terapia de base. Fueron monitoreados un total de 18.790 pacientes hipertensos (PSD 100 – 115 mmHg), entre 50 y 80 años de edad, durante un período promedio de 3,8 años (rango: 3,3 – 4,9). Se administró

felodipina como monoterapia o en combinación con un β -bloqueante y/o un inhibidor de la ECA y/o un diurético. El estudio mostró bajar la presión sanguínea sistólica y diastólica a 139 y 83 mmHg, respectivamente. Cuando la PSD de base se bajó de 105 mmHg a 83 mmHg, esto sugiere que de cinco a diez de los principales eventos cardiovasculares pueden ser prevenidos en cada 1000 pacientes tratados durante un año. Esto implica un 30% de reducción del riesgo. La disminución activa de la presión sanguínea fue especialmente beneficiosa en el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus.

De acuerdo con el estudio STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hipertensión-2/ Estudio sueco en pacientes ancianos con hipertensión-2), llevado a cabo en 6614 pacientes, entre 70 y 84 años de edad, los antagonistas del calcio dihidropiridínicos (felodipina e isradipina) han demostrado el mismo efecto preventivo en la mortalidad y morbilidad cardiovascular que otras clases de drogas antihipertensivas comúnmente usadas, por ejemplo: inhibidores de la ECA, betabloqueantes y diuréticos.

Propiedades farmacocinéticas:

Candesartan Cilexetil

Absorción y distribución

Después de la administración oral, candesartan cilexetil se convierte en la sustancia activa candesartan. La biodisponibilidad absoluta de candesartan es de 40% aproximadamente, después de la administración de una solución oral de candesartan cilexetil. La biodisponibilidad relativa de la formulación en comprimidos en comparación con la misma solución oral es de 34% aproximadamente, con muy escasa variabilidad. Por lo tanto, la biodisponibilidad absoluta estimada del comprimido es del 14%. La concentración sérica pico promedio (C_{max}) se alcanza 3-4 horas después de la ingesta del comprimido. Las concentraciones séricas de candesartan aumentan linealmente al aumentar la dosis en el rango terapéutico. No se han establecido diferencias relacionadas con el sexo en la farmacocinética del candesartan. El área bajo la curva concentración sérica versus tiempo (ABC) de candesartan no es afectada significativamente por los alimentos.

Candesartan se une en forma importante a las proteínas plasmáticas (más del 99%). El volumen aparente de distribución de candesartan es 0,1 l/kg.

La biodisponibilidad del candesartan no se ve afectada por los alimentos.

Biotransformación y eliminación

Candesartan se elimina principalmente sin cambios por las vías urinarias y biliar y sólo en un mínimo grado por metabolismo hepático (CYP2C9). Los estudios de interacción disponibles no muestran ningún efecto sobre el CYP2C9 y CYP3A4. En función de los datos *in vitro*, no cabría esperar que se produjera interacción *in vivo* con medicamentos cuyo metabolismo es dependiente de los isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4. La vida media terminal es de aproximadamente 9 horas. No hay acumulación después de dosis múltiples.

La depuración plasmática total de candesartan es de alrededor de 0,37 ml/min/kg, con una depuración renal de aproximadamente 0,19 ml/min/kg. La eliminación renal de candesartan es tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa. Después de una dosis oral de candesartan cilexetil marcado con C^{14} , aproximadamente 26% de la dosis se excreta en la orina como candesartan y 7%, como metabolito inactivo, mientras que 56% de la dosis se recupera en las heces como candesartan y 10% como el metabolito inactivo.

Farmacocinética en poblaciones especiales

En personas de edad avanzada (mayores de 65 años) tanto la C_{max} como el ABC de candesartan aumentan aproximadamente en un 50 % y 80 % respectivamente en comparación con sujetos más jóvenes. Sin embargo, la respuesta de la presión sanguínea y

la incidencia de eventos adversos son similares después de una dosis determinada de **ATACAND®** en pacientes jóvenes y ancianos (ver *Posología y modo de administración*).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la C_{max} y el ABC de candesartan aumentaron durante la administración repetida alrededor de 50% y 70%, respectivamente, pero el $t_{1/2}$ no se alteró, en comparación con pacientes con función renal normal. Los cambios correspondientes en pacientes con disfunción renal severa fueron 50% y 110%, respectivamente. La vida media terminal de candesartan aproximadamente se duplicó en pacientes con disfunción renal severa. El ABC del candesartan en pacientes que se encontraban en hemodiálisis fue similar a la observada en pacientes con disfunción renal severa.

En dos estudios, ambos incluyendo pacientes con insuficiencia hepática de carácter leve a moderado, se produjo un incremento de aproximadamente un 20% en un estudio y de un 80% en el otro estudio en la AUC media del candesartan (ver *Posología y modo de administración*). No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas de candesartán se evaluaron en niños hipertensos de 1 a <6 años y de 6 a <17 años en dos estudios de dosis única para evaluar la PK.

10 niños de 1 a <6 años, que pesaban de 10 a <25 kg recibieron una dosis única de 0,2 mg/kg de suspensión oral. No se observó correlación entre la C_{max} y el ABC con la edad o el peso. No se obtuvieron datos sobre el clearance, por lo tanto se desconoce la posibilidad de una correlación entre el clearance y el peso/edad en esta población.

22 niños de 6 a <17 años, recibieron una dosis única de un comprimido de 16 mg. No hubo correlación entre la C_{max} y el ABC con la edad. Sin embargo parece que el peso se relaciona considerablemente con la C_{max} ($p=0,012$) y el ABC ($p=0,011$). No se han obtenido datos sobre el clearance, por lo tanto, se desconoce la posibilidad de una correlación entre el clearance y el peso/edad en esta población.

Los niños de >6 años de edad tuvieron una exposición similar a la de los adultos a los que se les administró la misma dosis.

La farmacocinética de candesartán cilexetil no ha sido investigada en pacientes pediátricos de <1 año de edad.

Felodipina

Absorción y distribución

Felodipina se administra en comprimidos de liberación prolongada desde donde se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal. La disponibilidad sistémica es aproximadamente 15 % y es independiente de la dosis dentro del rango de dosis terapéutico. La unión a las proteínas es de aproximadamente 99 % y se une principalmente a la albúmina. Los comprimidos de liberación prolongada producen una fase de absorción prolongada de felodipina. Esto produce que durante las 24 hs haya concentraciones plasmáticas de felodipina dentro del rango terapéutico. Las concentraciones plasmáticas son directamente proporcionales a la dosis dentro del rango terapéutico 2,5-10 mg.

Metabolismo y excreción

Felodipina es extensamente metabolizada en el hígado y todos los metabolitos identificados son inactivos. Felodipina es una droga con una alta depuración y una depuración sanguínea promedio de 1200 ml/min. No hay acumulación significativa durante tratamientos prolongados.

Los pacientes ancianos y con función hepática reducida tienen en promedio mayores concentraciones plasmáticas de felodipina que los jóvenes. La farmacocinética de felodipina no cambia en pacientes con daño renal, incluyendo aquellos con hemodiálisis.

Alrededor del 70% de la dosis dada es excretada como metabolitos en la orina; la fracción restante es excretada en las heces. Menos del 0,5% de la dosis es recuperada sin cambios en orina.

Candesartan cilexetil

Datos preclínicos sobre seguridad

No hay evidencias de toxicidad sistémica o de órganos diana anormales con las dosis clínicamente recomendadas. En los estudios de seguridad preclínicos, dosis altas de candesartan poseen efectos renales y sobre parámetros de eritrocitos en ratones, ratas, perros y monos. Candesartan causó una reducción de los parámetros de eritrocitos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito). Candesartan indujo efectos renales (como nefritis intersticial, distensión tubular, túbulos basófilos; aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina) que podrían ser secundarios al efecto hipotensor, causando alteraciones de la perfusión renal. Asimismo, candesartan indujo hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtglomerulares. Estos cambios se consideran causados por la acción farmacológica de candesartan. A dosis terapéuticas de candesartan en humanos, la hiperplasia/hipertrofia de las células yuxtglomerulares renales parece que carece de importancia.

En estudios preclínicos con ratas jóvenes y neonatales normotensas, candesartán provocó una reducción en el peso corporal y en el peso del corazón. Al igual que en animales adultos, se considera que estos efectos son el resultado de la acción farmacológica de candesartán. En la dosis más baja de 10 mg/kg la exposición a candesartán estuvo entre 12 y 78 veces los niveles hallados en niños de 1 a <6 años que recibían candesartán cilexetil en una dosis de 0,2 mg/kg, y 7 a 54 veces los hallados en niños de 6 a <17 años que recibían candesartán cilexetil en una dosis de 16 mg. Como en estos estudios no se identificó un nivel sin efecto observado, se desconoce el margen de seguridad para los efectos en el peso del corazón y la relevancia clínica del hallazgo.

En fases avanzadas del embarazo se ha observado fetotoxicidad (ver Embarazo y lactancia). Los datos de los ensayos de mutagénesis *in vitro* e *in vivo* indican que candesartan no ejerce una actividad mutagénica o clastogénica en condiciones de uso clínico.

No hubo evidencias de carcinogenicidad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología en Hipertensión

ATACAND® DUO se administra por vía oral, una vez al día, sin alimentos o luego de una comida liviana pobre en grasas y carbohidratos. Los comprimidos de **PLENDIL®** no se deben dividir, triturar ni masticar.

Cuando se pasa de la monoterapia con felodipina, se recomienda un ajuste de dosis. Al iniciar el tratamiento con **ATACAND® DUO** la dosis inicial de felodipina debe ser de 2,5 mg/día. La dosis podría aumentarse a 16 mg/día de candesartan cilexetil con 5 mg/día de felodipina.

Pacientes de edad avanzada:

Se recomienda un ajuste de dosis, especialmente cuando se pasa de una monoterapia con felodipina. Al iniciar el tratamiento con **ATACAND® DUO** la dosis inicial de felodipina debe ser de 2,5 mg/día. La dosis podría aumentarse a 16 mg/día de candesartan cilexetil con 5 mg/día de felodipina.

Pacientes con la función renal alterada:

Se recomienda un ajuste de dosis, especialmente cuando se pasa de una monoterapia con felodipina en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clearance de creatinina 30-80 ml/min/1.73 m² BSA). **ATACAND® DUO** no debe ser usado en pacientes con insuficiencia renal grave (Clearance de creatinina <30 ml/min/1.73 m² BSA).

Pacientes con la función hepática alterada:

Se recomienda un ajuste de dosis, especialmente cuando se pasa de una monoterapia con felodipina en pacientes con enfermedad hepática crónica leve a moderada. **ATACAND® DUO** no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de **ATACAND® DUO** no ha sido establecida en niños.

CONTRAINDICACIONES:

Candesartan cilexetil

- Hipersensibilidad a candesartan cilexetil o a cualquiera de los excipientes.
- Segundo y Tercer trimestres del embarazo ((ver *Advertencias y precauciones, y Embarazo y lactancia*).
- Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.
- Niños menores a 1 año de edad (ver *Datos preclínicos de seguridad*).
- El uso concomitante de **ATACAND®** con productos que contengan aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (GFR<60 ml/min/1,73m²) (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción, y Propiedades farmacodinámicas*).

Felodipina:

- Embarazo.
- Hipersensibilidad conocida a la felodipina o a cualquier otro componente de la formulación.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Infarto agudo de miocardio.
- Angor inestable.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Candesartan cilexetil

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Hay indicios de que el uso concomitante de los inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumentan el riesgo de hipotensión, hipercalemia y deterioro de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual de SRAA a través del uso combinado de los inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver *Interacciones con otros medicamento y otras formas de interacción, y Propiedades farmacodinámicas*).

Si se considera que la terapia con bloqueo dual es absolutamente necesaria, sólo se deberá administrar bajo la supervisión de un especialista y sujeto al monitoreo riguroso frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

No se deberán usar de forma concomitante los inhibidores de la ECA ni bloqueantes de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Insuficiencia renal

Como otros agentes que inhiben al sistema de renina-angiotensina-aldosterona, se pueden anticipar cambios en la función renal en pacientes susceptibles tratados con **ATACAND®**.

Cuando **ATACAND®** es utilizado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se recomienda revisar periódicamente los niveles séricos de potasio y creatinina. Existe experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal muy severo o terminal (Cl_{creatinina} <15 ml/min). En estos pacientes **ATACAND®** debe titularse cuidadosamente con controles minuciosos de la presión arterial.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir evaluaciones periódicas de la función renal, en especial en pacientes geriátricos de 75 años de edad o

mayores, y pacientes con la función renal alterada. Durante la titulación de la dosis de **ATACAND**[®], se recomienda revisar los niveles séricos de potasio y creatinina. Los estudios clínicos en la insuficiencia cardíaca no incluyeron pacientes con creatinina sérica >265 umol/L (> 3 mg / dL).

Uso en pacientes pediátricos, incluyendo pacientes con insuficiencia renal

ATACAND[®] no ha sido estudiado en niños con un índice de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73m² (ver Posología y modo de administración).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA en la insuficiencia cardíaca

El riesgo de eventos adversos, en especial hipotensión, hipercalemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) puede aumentar cuando candesartán se usa en combinación con un inhibidor de la ECA. Tampoco se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la ECA, un antagonista del receptor de mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones debería hacerse bajo la supervisión de un especialista y sujeto al monitoreo minucioso frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

No se deberán usar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hemodiálisis

Durante diálisis, la presión arterial puede ser particularmente sensible al bloqueo de los receptores AT1 como resultado de una reducción del volumen plasmático y de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, **ATACAND**[®] debe titularse cuidadosamente con monitoreo exhaustivo de la tensión arterial en pacientes que se encuentran en hemodiálisis.

Estenosis de la arteria renal

Medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluyendo los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), pueden incrementar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en casos de riñón único.

Transplante renal

Existen indicios clínicos limitados respecto del uso de **ATACAND**[®] en pacientes que se han sometido a trasplante renal.

Hipotensión

Puede producirse hipotensión durante el tratamiento con **ATACAND**[®] en pacientes con insuficiencia cardíaca. Como se describió con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se puede producir hipotensión en pacientes hipertensos con depleción del volumen intravascular, como los que reciben altas dosis de diuréticos. Se debe proceder con precaución cuando se inicia el tratamiento e intentar corregir la hipovolemia.

En el caso de los niños con posible depleción del volumen intravascular (por ejemplo, pacientes tratados con diuréticos, principalmente los que padecen de alteración de la función renal), se deberá iniciar el tratamiento con **ATACAND**[®] bajo una rigurosa supervisión médica y se deberá considerar el uso de una dosis inicial inferior (ver *Posología y modo de administración*)

Anestesia y cirugía

Puede producirse hipotensión durante la anestesia y el procedimiento quirúrgico en pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raras veces la hipotensión puede ser tan severa como para requerir la administración de líquidos intravenosos y/o vasopresores.

Estenosis de válvula aorta y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva)

Como con otros vasodilatadores, se indica especial cuidado en pacientes que sufren estenosis hemodinámicamente relevante de la válvula aorta o mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario por lo general no responden a las drogas antihipertensivas que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **ATACAND®**.

Hipercaliemia

Basado en la experiencia con el uso de otras drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sales substitutas conteniendo potasio, u otras drogas que pueden incrementar los niveles de potasio (por ejemplo heparina) puede ocasionar aumentos en los niveles de potasio sérico en pacientes hipertensos. Se deberá monitorizar los niveles de potasio cuando se estime apropiado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con **ATACAND®** puede producirse hipercaliemia. Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles séricos de potasio. No se recomienda la combinación de un inhibidor de la ECA, un diurético ahorrador de potasio (por ejemplo, espironolactona) y **ATACAND®** y sólo debe plantearse tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos potenciales.

General

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otras drogas que afectan este sistema ha sido asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o raramente insuficiencia renal aguda. La posibilidad de efectos similares no puede ser excluida con los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Como con cualquier agente antihipertensivo, una excesiva disminución de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica podría resultar en un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

El efecto antihipertensivo del candesartan puede verse potenciado por otros medicamentos que puedan disminuir la presión arterial, en caso de prescribirse como antihipertensivos o para otras indicaciones.

Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de la glucosagalactosa no deben tomar este producto medicinal.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver *Contraindicaciones y Embarazo y lactancia*).

En pacientes que ya tuvieron su menarca, se deberá evaluar la posibilidad de embarazo en forma regular. Se deberá brindar la información y/o tomar las medidas apropiadas para evitar el riesgo de exposición durante el embarazo (ver *Contraindicaciones y Embarazo y lactancia*).

Felodipina:

Felodipina, al igual que otros dilatadores arteriolares, en raros casos puede precipitar hipotensión significativa, la que en individuos susceptibles, puede resultar en isquemia miocárdica.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Candesartan cilexetil:

Los compuestos que se han evaluado durante los estudios de farmacocinética clínica incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, (por ejemplo, etinilestradiol/ levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino y enalapril. No se han identificado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con otros medicamentos.

Basado en la experiencia con el uso de otras drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de sal conteniendo potasio, u otras drogas que puedan incrementar los niveles de potasio (por ejemplo, heparina) puede producir aumentos en el potasio sérico. Se deberán monitorizar los niveles de potasio cuando se considere apropiado (ver *Advertencias y Precauciones*).

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y su toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. Un efecto similar puede producirse con los ARA-II. No se recomienda el uso de candesartan con litio. Si se demuestra que el uso de dicha combinación es necesario, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio.

Cuando se administran antagonistas del receptor de la angiotensina II simultáneamente con agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs) (por ejemplo, inhibidores selectivos de COX-2, ácido acetilsalicílico [> 3 g/día] y AINEs no selectivos), se puede producir atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la ECA, la administración concomitante de antagonistas del receptor de la angiotensina II y AINEs puede provocar aumento del riesgo de agravamiento de la función renal, incluida la posibilidad de insuficiencia renal aguda, así como aumento de los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Se debe hidratar adecuadamente a los pacientes y controlar la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y a partir de entonces periódicamente.

Los datos de los ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de los inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina II o aliskireno está asociado con una mayor frecuencia de eventos adversos como por ejemplo la hipotensión, hipercalemia y la disminución de la función renal (incluso insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un agente único que actúe sobre el SRAA (ver *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, y Propiedades farmacodinámicas*).

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Felodipina:

La administración concomitante de sustancias que interfieren con el sistema enzimático 3A4 del citocromo P450 puede afectar las concentraciones plasmáticas de antagonistas del calcio dihidropiridínicos tal como felodipina. Los inhibidores enzimáticos (por ejemplo cimetidina, eritromicina itraconazol, ketoconazol y ciertos flavonoides presentes en el jugo de pomelo) han mostrado que producen un aumento de las concentraciones de felodipina en plasma. Los inductores de enzimas (por ej. fenitoina, carbamazepina, rifampicina, barbituratos) pueden causar una disminución de la concentración de felodipina en plasma.

Felodipina no afecta las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. El alto grado de asociación de felodipina a las proteínas plasmáticas no parece afectar la fracción libre de otras drogas extensamente unidas, tal como la warfarina.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Candesartan cilexetil:

Embarazo

No se recomienda el uso de los ARA-II durante el primer trimestre del embarazo (ver *Advertencias y Precauciones*).

Está contraindicado el uso de los ARA-II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver *Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones*).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA-II) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARA-II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARA-II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (Ver *Datos preclínicos de seguridad*).

Si se produce una exposición a ARA-II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los recién nacidos cuyas madres hayan sido tratadas con ARA-II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver *Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones*).

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar **ATACAND®** durante este periodo y es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Felodipina

No se debe administrar durante el embarazo. Felodipina se detecta en la leche materna. Sin embargo, no es probable que afecte al lactante cuando la madre lo toma en dosis terapéuticas.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

Candesartan cilexetil:

No se han realizado estudios para evaluar los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, deberá tenerse presente que durante el tratamiento con **ATACAND®** puede producirse ocasionalmente mareo o cansancio.

Felodipina

Felodipina probablemente no afecte la capacidad de conducir o usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Candesartan cilexetil:

Tratamiento de hipertensión arterial

En estudios clínicos controlados, los eventos adversos fueron leves y transitorios y comparables al placebo. La incidencia general de eventos adversos no se asoció con la dosis o edad. La interrupción del tratamiento debido a los eventos adversos fue similar con candesartan cilexetil (3.1%) y placebo (3.2%).

En un análisis conjunto de los datos de los ensayos clínicos con pacientes hipertensos, las reacciones adversas con candesartan se definieron en base a una incidencia de reacciones adversas con candesartan de al menos 1% mayor que la incidencia observada con placebo. Teniendo en cuenta esta definición, las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron mareo/vértigo, cefalea e infección respiratoria.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización.

Las frecuencias empleadas en las tablas de la sección *Reacciones adversas* son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección respiratoria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hipercalemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo/vértigo, cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Angioedema, erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo y óseos	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver <i>Advertencias y precauciones</i>)

Resultados de laboratorio

En general, no se ha observado que **ATACAND®** produzca alteraciones clínicamente importantes sobre los parámetros de laboratorio habituales. Al igual que con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han observado pequeños descensos de hemoglobina. Normalmente no es necesaria la monitorización rutinaria de los parámetros de laboratorio en pacientes que están tomando **ATACAND®**. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico y de creatinina.

Población pediátrica

Se realizó el control de la seguridad de candesartán cilexetil en 255 niños y adolescentes hipertensos, de 6 a <18 años de edad, durante un estudio sobre la eficacia clínica, de cuatro semanas de duración y un estudio abierto de un año (ver Propiedades farmacodinámicas). En casi todas las distintas clases de sistemas de órganos, la frecuencia de los eventos adversos en niños está dentro del rango frecuente/poco frecuente. Si bien la naturaleza y severidad de los eventos adversos son similares a las de los adultos (ver tabla anterior), la frecuencia de todos los eventos adversos es superior en niños y adolescentes en particular en:

- El dolor de cabeza, los mareos y la infección de las vías respiratorias superiores son 'muy frecuentes' (es decir, $\geq 1/10$) en niños y 'frecuentes' ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos.
- La tos es 'muy frecuente' (es decir, $\geq 1/10$) en niños y 'muy rara' ($< 1/10.000$) en adultos.
- La erupción cutánea es 'frecuente' (es decir, $\geq 1/100$ a $< 1/10$) en niños y 'muy rara' ($< 1/10.000$) en adultos.
- La hipercalemia, hiponatremia y la función hepática anormal son 'poco frecuentes' ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en niños y 'muy raras' ($< 1/10.000$) en adultos.
- La arritmia sinusal, la nasofaringitis, pirexia, son 'frecuentes' ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y el dolor bucofaringeo es 'muy frecuente' (es decir, $\geq 1/10$) en niños aunque ninguna se reportó en adultos. Sin embargo, éstas son enfermedades infantiles temporales y generalizadas.

El perfil general de seguridad para candesartán cilexetil en pacientes pediátricos no difiere significativamente de perfil de seguridad en adultos.

Tratamiento de la Insuficiencia cardiaca

El perfil de experiencias adversas de **ATACAND®** en pacientes con insuficiencia cardiaca fue consistente con la farmacología de la droga y el estado de salud de los pacientes. En el programa clínico CHARM, comparando **ATACAND®** en dosis de hasta 32 mg (n=3,803) con placebo (n=3,796), el 21,0% del grupo tratado con candesartan cilexetil y el 16,1% del grupo tratado con placebo discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron hipercalemia, hipotensión e insuficiencia renal. Estos acontecimientos fueron más frecuentes en pacientes con edades superiores a 70 años, en pacientes diabéticos o en sujetos que habían recibido otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular un inhibidor de la ECA y/o espironolactona.

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Hipercalemia
	Muy raras	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Mareo, cefalea
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal o hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido	Muy raras	Angioedema, erupción

subcutáneo		cutánea, urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseas	Muy raras	Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Alteración renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes susceptibles (ver sección Adv. y Precauciones)

Resultados de laboratorio

La hipercalemia e insuficiencia renal son frecuentes en pacientes tratados con **ATACAND®** para la indicación de insuficiencia cardíaca. Se recomienda el control periódico de los niveles séricos de creatinina y potasio (ver *Advertencias y Precauciones*).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Felodipina

Como otros dilatadores arteriolares, felodipina puede causar enrojecimiento, cefaleas, palpitaciones, mareos y fatiga. La mayoría de estas reacciones dependen de la dosis y aparecen al comenzar el tratamiento o después de un aumento de la dosis. Si aparecieran, estas reacciones son generalmente transitorias y disminuyen con el tiempo. Como con otras dihidropiridinas, puede producirse edema de tobillos que es dosis dependiente en los pacientes tratados con felodipina. Esto se produce por vasodilatación precapilar y no está relacionado con retención de líquido generalizada.

Como con otros antagonistas del calcio, se ha encontrado una hipertrofia gingival leve en pacientes con gingivitis/periodontitis pronunciada. Esto puede ser evitado o revertido con una cuidadosa higiene dental.

Los siguientes efectos secundarios han sido obtenidos de los informes de ensayos clínicos y del seguimiento post-comercialización.

Frecuentes (≥ 1/100):

Sistema nervioso central y periférico: jaqueca.

Piel: enrojecimiento.

Vascular (extracardíaco): edema periférico.

Poco frecuentes (≥ 1/1000 y < 1/100):

Sistema cardiovascular: taquicardia, palpitaciones.

Sistema nervioso central y periférico: mareos, parestesia.

Gastrointestinal: náuseas, dolor abdominal

Piel: rash, prurito.

General: fatiga.

Raros (≥ 1/10000 y < 1/1000):

Sistema cardiovascular: síncope.

Gastrointestinal: vómitos.

Músculo esquelético: artralgia, mialgia.

Psiquiátricos: impotencia/disfunción sexual.

Piel: urticaria.

Muy raros (< 1/10000):

Gastrointestinal: hiperplasia gingival, gingivitis

Hepático: Aumento de enzimas hepáticas.
Piel: reacciones de fotosensibilidad, vasculitis leucocitoclástica
Sistema urinario: polaquiuria
General: reacciones de hipersensibilidad, por ej. angioedema, fiebre.

8964

SOBREDOSIS:

Candesartan cilexetil:

Síntomas:

Basado en consideraciones farmacológicas, las principales manifestaciones de una sobredosis probablemente sean hipotensión sintomática y vértigo. En casos individuales reportados de sobredosis (hasta 672 mg de candesartan cilexetil) la recuperación del paciente fue normal.

Tratamiento

Si se produjera hipotensión sintomática, debe ser instituido un tratamiento sintomático y el monitoreo de los signos vitales. El paciente debe ser colocado en posición supina con las piernas elevadas. Si esto no es suficiente, se debe aumentar el volumen de plasma por infusión de, por ejemplo, solución salina isotónica. Pueden administrarse productos medicinales simpaticomiméticos si las medidas mencionadas no son suficientes. Candesartan no puede ser removido por hemodiálisis.

Felodipina

Síntomas

La sobredosis puede causar excesiva vasodilatación periférica con marcada hipotensión y a veces bradicardia.

Tratamiento

Carbón activado y si es necesario realizar un lavado gástrico.

Si se produce una hipotensión severa, el tratamiento debe ser sintomático. El paciente debe ser acostado con las piernas elevadas. En caso de bradicardia, administrar 0,5-1 mg de atropina i.v. Si esto no fuera suficiente, debe incrementarse el volumen plasmático por infusión, por ej., de glucosa, solución salina o dextrano. Si las medidas aún son insuficientes, pueden administrarse drogas simpaticomiméticas con predominante efecto sobre los receptores α_1 - adrenérgicos.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

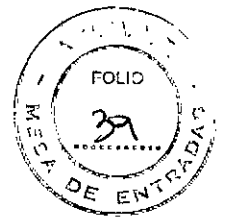
PRESENTACIONES:

ATACAND® DUO 16 mg / 5 mg, ATACAND® DUO 16 mg / 2,5 mg, ATACAND® DUO 8 mg / 5 mg y ATACAND® DUO 8 mg / 2,5 mg están disponibles en envases conteniendo: 30 comprimidos (15 comprimidos de **ATACAND®** y 15 comprimidos de liberación prolongada de **PLENDIL®**) y 60 comprimidos (30 comprimidos de **ATACAND®** y 30 comprimidos de liberación prolongada de **PLENDIL®**)

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

AstraZeneca 



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.639 y
Certificado N° 39.881.

ATACAND®:

País de procedencia: Suecia

Elaborado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, Södertälje, Suecia. Industria Sueca.

PLENDIL®:

País de procedencia: República Popular China

Elaborado en: AstraZeneca Pharmaceutical Company Ltd., N°2 Huangshan Road, Wuxi, Jiangsu, República Popular China. Industria China.

ATACAND® DUO:

Acondicionado en: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

ATACAND® y PLENDIL® son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°


Página 20 de 20



8964

PROYECTO DE PROSPECTO

(Información para el paciente)

ATACAND® DUO

ATACAND® / PLENDIL®

CANDESARTAN CILEXETIL 8 mg / FELODIPINA 2,5 mg
CANDESARTAN CILEXETIL 8 mg / FELODIPINA 5 mg
CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg / FELODIPINA 2,5 mg
CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg / FELODIPINA 5 mg

Comprimidos / Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ATACAND® DUO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar ATACAND® DUO
3. Cómo tomar ATACAND® DUO
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar ATACAND® DUO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ATACAND® DUO y para qué se utiliza

El pack de ATACAND® DUO contiene un comprimido de ATACAND® de 8 mg o 16 mg y un comprimido de PLENDIL® de 2,5 mg o 5 mg.

El principio activo de ATACAND® es candesartan cilexetil. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados antagonistas del receptor de angiotensina II. Actúa relajando y ensanchando sus vasos sanguíneos mediante el bloqueo de los efectos de la hormona angiotensina II. Esto ayuda a reducir su presión arterial, y facilita que su corazón bombee sangre a todas las partes de su cuerpo.

El principio activo de PLENDIL® es felodipina. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados antagonistas de calcio. Reduce la presión arterial mediante la dilatación de los vasos sanguíneos pequeños. No afecta negativamente la función del corazón.

El uso de estos dos fármacos juntos como ATACAND® DUO está indicado para el tratamiento de la presión arterial alta (hipertensión) en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con ATACAND® o PLENDIL®, utilizados en monoterapia.

2. Qué necesita saber antes de tomar ATACAND® DUO

No tome **ATACAND® DUO** si está embarazada, piensa que está embarazada o planea quedar embarazada. Informe a su médico si cree que está embarazada (o que podría quedar embarazada). **ATACAND® DUO** puede causar serios daños a su bebé o incluso la muerte si es utilizado durante el embarazo (ver sección *Embarazo y lactancia*).

No tome ATACAND® DUO:

- si está amamantando.
- si es alérgico a cualquiera de los ingredientes de **ATACAND®** o **PLENDIL®** (ver sección 6 *Contenido del envase e información adicional*).
- si su función renal o hepática se encuentra gravemente reducida.
- si sufre de insuficiencia cardíaca no compensada, infarto agudo de miocardio, obstrucción valvular cardíaca, obstrucción del flujo cardíaco dinámico o angina de pecho, que se ha prolongado sin interrupción durante 15 minutos o más, o es más severo que lo habitual.
- si tiene diabetes o alteración de la función renal y se lo trata con un medicamento que disminuye la presión arterial conteniendo aliskiren.

Importante: No tome **ATACAND® DUO** si en el pasado ha tenido problemas con medicamentos conteniendo candesartan cilexetil o felodipina.

ATACAND® DUO no se debe administrar en niños.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de tomar **ATACAND® DUO**:

- si ha tenido algún problema de salud en el pasado.
- si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos que se emplean para tratar la presión arterial alta:
 - un inhibidor de la ECA (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en especial si tiene problemas renales relacionados con la diabetes.
 - aliskiren.
- si ha tomado otros medicamentos, incluyendo aquellos adquiridos sin prescripción médica.
- si está tomando litio.
- si está tomando medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
- si está tomando diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal conteniendo potasio u otros medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en su cuerpo.
- si tiene problemas del corazón, hígado o riñones.
- si sufre de intolerancia a la lactosa.
- si está vomitando o tiene diarrea.

ATACAND® DUO, al igual que otros medicamentos que reducen la presión arterial, pueden en raras ocasiones llevar a una presión arterial baja pronunciada, lo que en algunos pacientes puede dar lugar a un suministro inadecuado de sangre al corazón y al cerebro.

Es posible que su médico necesite controlar en forma regular su función renal, presión arterial y cantidad de electrolitos (ej. potasio) presentes en su sangre.

Ver la información que se encuentra bajo el título *No tome ATACAND® DUO*.

Este medicamento contiene lactosa. Si sufre de intolerancia a algunos azúcares, informe a su médico antes de tomar este medicamento.

ATACAND® DUO con alimentos y bebidas

Los comprimidos se administran por vía oral, una vez al día, sin alimentos o luego de una comida liviana.

Embarazo

No tome **ATACAND® DUO** si está embarazada, piensa que está embarazada o planea quedar embarazada. Informe a su médico si cree que está embarazada (o que podría quedar embarazada). Su médico le aconsejará que deje de tomar **ATACAND® DUO** antes de quedar embarazada o bien cuando usted sepa que está embarazada, y le

aconsejará que tome otro medicamento en lugar de **ATACAND® DUO**. **ATACAND® DUO** puede causar serios daños a su bebé o incluso la muerte si es utilizado durante el embarazo.

Lactancia

Informe a su médico si está amamantando o comenzando a amamantar. No se recomienda el uso de **ATACAND® DUO** en mujeres que estén amamantando.

Anestesia y cirugía

Si usted va a someterse a una operación, informe a su médico o al odontólogo que está tomando **ATACAND® DUO**. Cuando se combina **ATACAND® DUO** con algunos anestésicos, puede provocar una caída de la presión arterial.

Manejo y uso de maquinarias

Algunas personas pueden sentirse mareadas o cansadas cuando están recibiendo un tratamiento para la presión arterial alta. Asegúrese de que no se vea afectado de esta manera antes de conducir o utilizar máquinas.

Personas de edad avanzada

ATACAND® DUO se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Suele ser suficiente un tratamiento con dosis bajas (especialmente de **PLENDIL®**).

Otros medicamentos y ATACAND® DUO

Informe a su médico si usted está tomando cualquier otro medicamento, incluyendo remedios a base de hierbas como la hierba de San Juan o cualquier medicamento obtenido sin una prescripción médica. Informe a su médico acerca de cualquier otro medicamento, incluso si no lo ha utilizado durante algún tiempo.

El tratamiento con **ATACAND® DUO** (el componente **PLENDIL®**) puede verse alterado si se toman al mismo tiempo ciertos fármacos antiulcerosos (cimetidina), antibióticos (eritromicina), antifúngicos (itraconazol, ketoconazol), píldoras para dormir (barbitúricos) y medicamentos utilizados para prevenir la epilepsia (fenitoína, carbamazepina), y también el zumo de pomelo. El tratamiento con **ATACAND® DUO** (el componente **PLENDIL®**) puede afectar el nivel de tacrolimus en sangre (un medicamento especial para evitar que el cuerpo rechace el órgano transplantado, por ejemplo, los riñones o el hígado).

Si usted está tomando un inhibidor de la ECA o aliskiren, su médico puede tener que cambiar su dosis y/o tomar otras precauciones (ver la información bajo el título *No tome ATACAND® DUO y Advertencias y precauciones*).

Ciertos medicamentos o el consumo de alcohol pueden afectar la forma en la que funciona **ATACAND® DUO**.

3. Cómo tomar ATACAND® DUO

Vía de administración: oral.

ATACAND® DUO debe administrarse por la mañana e ingerirse con agua. Los comprimidos no se deben dividir, triturar ni masticar. Los comprimidos pueden tomarse sin alimentos o junto con una comida liviana.

La dosis habitual en adultos y pacientes de edad avanzada es de 16 mg + 2,5 mg por la mañana. Su médico puede aumentar la dosis hasta 16 mg + 5 mg.

No debe tomar **ATACAND® DUO** si sufre de graves problemas hepáticos o renales.

Los niños no deben utilizar **ATACAND® DUO**.

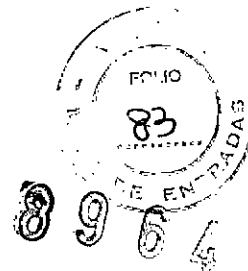
Si toma más ATACAND® DUO del que debe

Si usted toma más de la cantidad recomendada de **ATACAND® DUO**, puede sufrir de presión arterial muy baja, y a veces una frecuencia cardíaca lenta. Por lo tanto, es muy importante que tome el número de dosis prescritas por su médico. Si experimenta signos tales como sensación de desmayo, mareo o vértigo, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Si se olvida de tomar ATACAND® DUO

Si se olvida de tomar una dosis, siga con el tratamiento como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar.



4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este puede causar efectos adversos si bien no todas las personas los sufren, y por lo general son leves y no duran por mucho tiempo. Si usted sufre de cualquiera de estos efectos, o si tiene cualquier otro síntoma inusual o inesperado, consulte a su médico.

Con el uso de ATACAND® se han reportado los siguientes efectos adversos.

Frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas)

- Mareos (especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca)
- Empeoramiento de la función renal (especialmente en pacientes con problemas renales o insuficiencia cardíaca) que se puede detectar mediante análisis de sangre

Muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas)

- Inflamación de la cara, labios, lengua y/o garganta, erupción cutánea, urticaria, prurito, ictericia (coloración amarilla en piel y/o ojos). Si usted desarrolla inflamación en la cara, labios, lengua y/o garganta o ictericia, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- Dolor de espalda
- Tos
- Cambios en la función hepática, incluyendo inflamación del hígado

El tratamiento con ATACAND® DUO puede causar cambios en los glóbulos rojos, glóbulos blancos o en otros componentes de la sangre. En ocasiones, su médico puede tomar muestras de sangre para comprobar si ATACAND® DUO ha tenido algún efecto en la sangre. A veces, estos cambios pueden manifestarse como cansancio o dolor de garganta.

Con el uso de PLENDIL® se han reportado los siguientes efectos adversos. La mayoría de estas reacciones aparecen al inicio del tratamiento o posterior a un aumento de la dosis. En caso de que se produzcan este tipo de reacciones, suelen ser breves y disminuyen su intensidad con el tiempo. Si usted experimenta cualquiera de los siguientes síntomas y éstos persisten, asegúrese de informar a su médico: enrojecimiento facial, dolor de cabeza, palpitaciones (sentir que su corazón está latiendo muy fuerte), mareos, fatiga, presión arterial demasiado baja (hipotensión) e hinchazón de tobillos.

Frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- Hinchazón de tobillos
- Enrojecimiento facial

Poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas)

- Mareos, sensación de hormigueo, picazón y entumecimiento de la piel
- Palpitaciones
- Náuseas, dolor de estómago
- Erupción cutánea, prurito
- Sensación de cansancio

Raros (afectan a menos de 1 de cada 1.000 personas)

- Impotencia/disfunción sexual
- Desvanecimiento
- Vómitos
- Urticaria

- Dolor articular o muscular

Muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas)

- Inflamación de encías
- Aumento de enzimas hepáticas
- Hipersensibilidad a la luz solar, inflamación de vasos sanguíneos
- Aumento de necesidad de orinar
- Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo hinchazón de la cara (angioedema), fiebre

8964

5. **Cómo conservar ATACAND® DUO**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.

6. **Contenido del envase e información adicional**

Qué contiene ATACAND® DUO

El pack de **ATACAND® DUO** contiene un comprimido de **ATACAND®** de 8 mg o 16 mg y un comprimido de **PLENDIL®** de 2,5 mg o 5 mg.

Los principios activos son candesartan cilexetil (en **ATACAND®**) y felodipina (en **PLENDIL®**).

Los excipientes de **ATACAND®** son carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, óxido de hierro (E172), lactosa monohidrato, estearato de magnesio, almidón de maíz y macrogol.

Los excipientes de **PLENDIL®** son cera de carnauba, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, óxidos de hierro (E172), lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polietilenglicol 6000, aceite de ricino hidrogenado polioxil, galato de propilo, silicato de aluminio, estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio (E171).

Qué aspecto tiene ATACAND® DUO y qué contiene el envase

- Los comprimidos de **ATACAND®** 8 mg son rosa claro, redondos con una ranura y dicen A/CG en una cara y 008 en la otra.
- Los comprimidos de **ATACAND®** 16 mg son rosa, redondos, con una ranura y dicen A/CH en una cara y 016 en la otra.
- Los comprimidos de liberación prolongada de **PLENDIL®** 2,5 mg son amarillos, redondos y dicen A/FL en una cara y 2,5 en la otra.
- Los comprimidos de liberación prolongada de **PLENDIL®** 5 mg son rosas, redondos y dicen A/FM en una cara y 5 en la otra.

Presentaciones de ATACAND® DUO:

ATACAND® DUO 16 mg / 5 mg, **ATACAND® DUO** 16 mg / 2,5 mg, **ATACAND® DUO** 8 mg / 5 mg y **ATACAND® DUO** 8 mg / 2,5 mg están disponibles en envases conteniendo: 30 comprimidos (15 comprimidos de **ATACAND®** y 15 comprimidos de liberación prolongada de **PLENDIL®**) y 60 comprimidos (30 comprimidos de **ATACAND®** y 30 comprimidos de liberación prolongada de **PLENDIL®**)

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.639 y Certificado N° 39.881.

ATACAND®:

País de procedencia: Suecia

Elaborado en: AstraZeneca AB, Gärtnavägen, Södertälje, Suecia. Industria Sueca.

PLENDIL®:

País de procedencia: República Popular China

Elaborado en: AstraZeneca Pharmaceutical Company Ltd., N°2 Huangshan Road, Wuxi, Jiangsu, República Popular China. Industria China.

ATACAND® DUO:

Acondicionado en: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

ATACAND® y **PLENDIL®** son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°



PROYECTO DE RÓTULO

(FOIL)

8964

ATACAND® DUO

CANDESARTÁN CILEXETIL 8 mg / FELODIPINA 2,5 mg

Vía oral

Lote N°
Vencimiento:

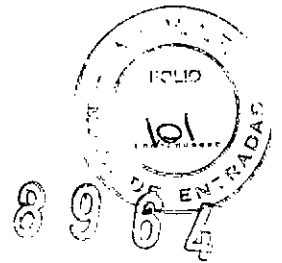


ANGEL Doc-ID:

Página 1 de 1

Template S.O.P. RA-014/01

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



PROYECTO DE RÓTULO

(ESTUCHE)

ATACAND® DUO

CANDESARTÁN CILEXETIL 8 mg / FELODIPINA 2,5 mg

Comprimidos / Comprimidos de liberación prolongada

Vía oral

Envases conteniendo 60 comprimidos*

*30 comprimidos de ATACAND® + 30 comprimidos de liberación prolongada de PLENDIL®.

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de ATACAND® 8 mg contiene: Candesartán cilexetil: 8 mg. Excipientes: carboximetilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro rojo; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

Cada comprimido de liberación prolongada de PLENDIL® 2,5 mg contiene: Felodipina 2,5 mg. Excipientes: Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, Hidroxipropilcelulosa, Galato de propilo, Hidroxipropilmetilcelulosa 50 cps, Hidroxipropilmetilcelulosa 10000 cps, Silicato de aluminio, Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearil fumarato de sodio, Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Cera de carnauba c.s.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.639 y Certificado N° 39.881.

ATACAND®:

País de procedencia: Suecia

Elaborado en: AstraZeneca AB, Gärtnavägen, Södertälje, Suecia. Industria Sueca.

PLENDIL®:

País de procedencia: República Popular China

Elaborado en: AstraZeneca Pharmaceutical Company Ltd., N°2 Huangshan Road, Wuxi, Jiangsu, República Popular China. Industria China.

ATACAND® DUO:

Acondicionado en: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido por: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

ATACAND® y PLENDIL® son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Página 1 de 2



8964

Lote N°
Vencimiento:



Nota: Los envases conteniendo 30 comprimidos (15 comprimidos de **ATACAND**® y 15 comprimidos de liberación prolongada de **PLENDIL**®) llevarán el mismo texto.

Página 2 de 2



8964

PROYECTO DE RÓTULO

(FOIL)

ATACAND® DUO

CANDESARTÁN CILEXETIL 8 mg / FELODIPINA 5 mg

Vía oral

Lote N°
Vencimiento:



ANGEL Doc-ID:

Página 1 de 1

Template S.O.P. RA-014/01

S

[Handwritten signature]

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
AFODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

PROYECTO DE RÓTULO

(ESTUCHE)

ATACAND® DUO

8964

CANDESARTÁN CILEXETIL 8 mg / FELODIPINA 5 mg

Comprimidos / Comprimidos de liberación prolongada

Vía oral

Envases conteniendo 60 comprimidos*

*30 comprimidos de **ATACAND®** + 30 comprimidos de liberación prolongada de **PLENDIL®**.

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN:

*Cada comprimido de **ATACAND® 8 mg** contiene:* Candesartán cilexetil 8 mg; Excipientes: carboximetilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro rojo; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

*Cada comprimido de liberación prolongada de **PLENDIL® 5 mg** contiene:* Felodipina 5 mg. Excipientes: Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, Hidroxipropilcelulosa, Galato de propilo, Hidroxipropilmetilcelulosa 50 cps, Hidroxipropilmetilcelulosa 10000 cps, Silicato de aluminio, Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearil fumarato de sodio, Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo, Cera de carnauba c.s.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.639 y Certificado N° 39.881.

ATACAND®:

País de procedencia: Suecia

Elaborado en: AstraZeneca AB, Gärtnavägen, Södertälje, Suecia. Industria Sueca.

PLENDIL®:

País de procedencia: República Popular China

Elaborado en: AstraZeneca Pharmaceutical Company Ltd., N°2 Huangshan Road, Wuxi, Jiangsu, República Popular China. Industria China.

ATACAND® DUO:

Acondicionado en: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Página 1 de 2



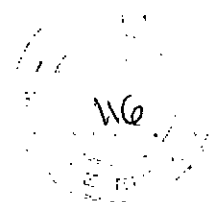
ATACAND® y PLENDIL® son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°
Vencimiento:

8964



Nota: Los envases conteniendo 30 comprimidos (15 comprimidos de **ATACAND®** y 15 comprimidos de liberación prolongada de **PLENDIL®**) llevarán el mismo texto.



PROYECTO DE RÓTULO

(FOIL)

8 9 6 4

ATACAND® DUO

CANDESARTÁN CILEXETIL 16 mg / FELODIPINA 2,5 mg

Vía oral

Lote N°
Vencimiento:



ANGEL Doc-ID:

Página 1 de 1

Template S.O.P. RA-014/01

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

PROYECTO DE RÓTULO

(ESTUCHE)

ATACAND® DUO

CANDESARTÁN CILEXETIL 16 mg / FELODIPINA 2,5 mg

Comprimidos / Comprimidos de liberación prolongada

Vía oral

Envases conteniendo 60 comprimidos*

*30 comprimidos de ATACAND® + 30 comprimidos de liberación prolongada de PLENDIL®.

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de **ATACAND® 16 mg** contiene: Candesartán cilexetil 16 mg; Excipientes: carboximetilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro rojo; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

Cada comprimido de liberación prolongada de **PLENDIL® 2,5 mg** contiene: Felodipina 2,5 mg. Excipientes: Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, Hidroxipropilcelulosa, Galato de propilo, Hidroxipropilmetilcelulosa 50 cps, Hidroxipropilmetilcelulosa 10000 cps, Silicato de aluminio, Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearil fumarato de sodio, Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Cera de carnauba c.s.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.639 y Certificado N° 39.881.

ATACAND®:

País de procedencia: Suecia

Elaborado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, Södertälje, Suecia. Industria Sueca.

PLENDIL®:

País de procedencia: República Popular China

Elaborado en: AstraZeneca Pharmaceutical Company Ltd., N°2 Huangshan Road, Wuxi, Jiangsu, República Popular China. Industria China.

ATACAND® DUO:

Acondicionado en: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

ATACAND® y PLENDIL® son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Página 1 de 2



Lote N°
Vencimiento:



Nota: Los envases conteniendo 30 comprimidos (15 comprimidos de **ATACAND®** y 15 comprimidos de liberación prolongada de **PLENDIL®**) llevarán el mismo texto.

Página 2 de 2



PROYECTO DE RÓTULO

(FOIL)

8964

ATACAND® DUO

CANDESARTÄN CILEXETIL 16 mg / FELODIPINA 5 mg

Vía oral

Lote N°
Vencimiento:



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

PROYECTO DE RÓTULO

(ESTUCHE)

ATACAND® DUO

8964

CANDESARTÁN CILEXETIL 16 mg / FELODIPINA 5 mg

Comprimidos / Comprimidos de liberación prolongada

Vía oral

Envases conteniendo 60 comprimidos*

*30 comprimidos de **ATACAND®** + 30 comprimidos de liberación prolongada de **PLENDIL®**.

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN:

*Cada comprimido de **ATACAND® 16 mg** contiene:* Candesartán cilexetil 16 mg; Excipientes: carboximetilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; óxido de hierro rojo; lactosa monohidrato; estearato de magnesio; almidón de maíz; macrogol c.s.

*Cada comprimido de liberación prolongada de **PLENDIL® 5 mg** contiene:* Felodipina 5 mg. Excipientes: Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, Hidroxipropilcelulosa, Galato de propilo, Hidroxipropilmetilcelulosa 50 cps, Hidroxipropilmetilcelulosa 10000 cps, Silicato de aluminio, Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearil fumarato de sodio, Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo, Cera de carnauba c.s.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.639 y Certificado N° 39.881.

ATACAND®:

País de procedencia: Suecia

Elaborado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, Södertälje, Suecia. Industria Sueca.

PLENDIL®:

País de procedencia: República Popular China

Elaborado en: AstraZeneca Pharmaceutical Company Ltd., N°2 Huangshan Road, Wuxi, Jiangsu, República Popular China. Industria China.

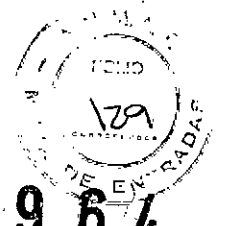
ATACAND® DUO:

Acondicionado en: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

ATACAND® y PLENDIL® son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

Página 1 de 2



8964

Lote N°
Vencimiento:



Nota: Los envases conteniendo 30 comprimidos (15 comprimidos de ATACAND® y 15 comprimidos de liberación prolongada de PLENDIL®) llevarán el mismo texto.

Página 2 de 2

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

5